# 中医药干预热射病继发器官损伤的作用机制与药效物质基础研究进展

张鑫柱[1]，邱林花[1#]，李若薪[2, 3]，陈玉凤[1]，何亮亮[1*]，刘苓娴[1, 3*]

1. 暨南大学药学院 中药及天然药物研究所，广东 广州 510632
2. 南京中医药大学，江苏 南京 210023
3. 南部战区总医院 内科重症医学科，广东 广州 510010

**摘 要：**热射病是以核心体温显著升高、中枢神经系统功能障碍和多器官损伤为主要特征的急危重症。快速降温和器官支持能够控制持续性热损伤，但内脏低灌注、肠屏障破坏及内毒素移位可进一步放大免疫炎症反应，并与程序性细胞死亡、氧化应激、线粒体功能障碍及内皮-凝血-微循环异常相互作用，使器官损伤在体温下降后仍可能继续进展。经典型与劳力型热射病具有相似的继发损伤基础，但在易感人群、诱因、器官损伤特点和干预时机等方面存在差异。近年来，复方及中成药、中药注射剂、有效部位和天然活性成分在热射病及相关热应激损伤中的研究逐渐增多，其作用涉及肠屏障保护、免疫炎症调节、程序性细胞死亡、氧化还原与线粒体稳态及内皮-凝血-微循环等环节。在梳理上述研究进展的基础上，进一步从制剂化学表征、体内暴露、暴露-效应关联和因果验证 4 个方面讨论中医药干预热射病的药效物质基础。现有研究提示中医药具有多器官保护潜力，但证据以动物实验和预处理研究为主，药效物质基础及临床有效性与安全性尚待明确。未来应在规范救治基础上，结合疾病分型与干预时间，加强体内暴露、作用机制及临床结局的关联验证，推动临床转化。

**关键词：**热射病；中医药；器官损伤；炎症反应；氧化应激；肠屏障保护；免疫炎症调节

**中图分类号：**R285 **文献标志码：**A **文章编号：**0253 - 2670(2026)21 - 8720 - 16

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.21.027

# Traditional Chinese medicine interventions for secondary organ injury in heat stroke: Mechanisms and pharmacodynamic material basis

ZHANG Xinzhu[1], QIU Linhua[1], LI Ruoxi[2, 3], CHEN Yufeng[1], HE Liangliang[1], LIU Lingxian[1, 3]

1. Institute of Traditional Chinese Medicine & Natural Products, College of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 510632, China
2. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China
3. Department of Medical Intensive Care Unit, General Hospital of Southern Theater Command of PLA, Guangzhou 510010, China

**Abstract:** Heat stroke is a critical life-threatening condition characterized by markedly elevated core body temperature, central nervous system dysfunction, and multiple organ injury. Although rapid cooling and organ support can limit ongoing thermal damage, visceral hypoperfusion, intestinal barrier disruption, and endotoxin translocation further amplify systemic inflammatory responses. These processes interact with programmed cell death, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and endothelial-coagulation-microcirculatory disturbances, allowing organ injury to progress even after normalization of body temperature. Classical heat stroke and exertional heat stroke share common mechanisms underlying secondary injury; however, they differ in susceptible populations, triggering factors, patterns of organ involvement, and optimal intervention windows. In recent years, increasing attention has been paid to herbal formulas, Chinese patent medicines, traditional Chinese medicine (TCM) injections, active fractions, and natural bioactive compounds in treatment of heat stroke and related heat stress-induced injuries. These interventions have been reported to exert protective effects through multiple pathways, including preservation of intestinal barrier integrity, modulation of immune-inflammatory responses, regulation of programmed cell death, maintenance of redox and mitochondrial homeostasis, and improvement of endothelial-

**收稿日期：**2026-07-21

**基金项目：**国家自然科学基金资助项目（82504982）；中央高校基本科研业务费专项资金资助项目（25625214）

**作者简介：**张鑫柱，博士研究生，研究方向为中药药效物质基础及作用机制。E-mail: zxz_linchuang@163.com

#共同第一作者：邱林花，硕士研究生，研究方向为中药药效物质基础及作用机制。E-mail: 2991236164@qq.com

***通信作者：**何亮亮，博士，副教授，从事中药及复方药效物质基础和作用机制研究。E-mail: heliangliang5878@163.com

刘苓娴，博士，助理研究员，从事中药药效物质基础和作用机制研究。E-mail: llxi1997@163.com

coagulation-microcirculatory dysfunction. This review summarizes current advances in TCM-based interventions for heat stroke and further evaluates their pharmacodynamic material basis from four perspectives: chemical characterization, *in vivo* exposure, exposure-response relationships, and causal validation. Current evidence suggests that TCM interventions possess potential multiorgan protective effects, however, available evidence is predominantly derived from animal studies and preconditioning models, while the pharmacodynamic material basis, clinical efficacy, and safety profiles remain insufficiently defined. Future studies should integrate disease classification and intervention timing with investigations of *in vivo* exposure, mechanism validation, and clinical outcomes under standardized supportive care conditions, thereby facilitating the evidence-based translation of TCM for prevention and treatment of heat stroke.

**Key words:** heat stroke; traditional Chinese medicine; organ injury; inflammatory response; oxidative stress; intestinal barrier protection; immune and inflammatory regulation

热射病即重症中暑，是一种因长时间暴露于高温环境或从事高强度体力劳动而引发的急危重病。目前，我国夏季热浪期间中暑的发病率为（1.76～2.65）/万，尽管当前有积极的降温和相应的脏器支持等处理措施，我国重症中暑的病死率仍高达10%～15%，当发展为重症中暑合并多器官功能障碍综合征（multiple organ dysfunction syndrome，MODS），病死率则可达到40%以上，而对于存活患者，仍有超过30%患者遗留有不同程度的后遗症[1]。世界气象组织确认，2015—2024年是有记录以来最暖的10年；联合国政府间气候变化专门委员会预测，未来全球气温上升将进一步加剧，并增加中暑发生风险及死亡率[2]。

目前，快速降温、液体复苏、循环维持、凝血管理和器官支持仍是热射病的救治基础[3-4]。然而，部分患者在核心体温得到控制后仍可继续发生肝肾损伤、神经功能障碍、凝血异常和多器官功能障碍，这类现象说明热射病并非单纯的高温损伤[5-6]。高热直接破坏蛋白质稳态、细胞膜和线粒体，内脏低灌注及肠屏障破坏又使脂多糖等肠源性产物进入循环，与损伤细胞释放的损伤相关分子模式（damage-associated molecular patterns，DAMPs）共同放大炎症，继而引起血管内皮损伤、凝血紊乱和多器官功能受损[3,7-12]。因此，在快速降温基础上阻断继发损伤链条，是热射病器官保护的重要研究方向。

中医对暑病、热病、厥脱和神昏等病证具有长期认识，并形成了清暑益气、清热解毒、益气养阴、醒神开窍和活血通络等治法。近年来，血必净注射液、生脉散等被用于热射病及相关器官损伤研究。相关结果表明，中医药的作用并不限于降低某一炎症因子或改善单一氧化应激指标，而可能同时作用于肠屏障、免疫炎症、细胞死亡、能量代谢、血管内皮和凝血微循环等病理环节。这种多层次调节特点与热射病继发器官损伤的网络性病理特征具有一定契合性。基于此，本文以热射病继发器官损伤为核心，首先阐述高热直接损伤、肠屏障破坏与内毒素移位、免疫炎症失衡、程序性细胞死亡、氧化应激与线粒体损伤及内皮-凝血异常等病理过程，并比较经典型与劳力型热射病在发病背景和器官损伤表现上的差异；随后按照复方与制剂、有效部位及结构明确的天然活性成分等研究层级梳理现有证据；进一步围绕关键病理环节总结其作用机制，并从制剂化学表征、体内暴露、暴露-效应关联和因果验证4个层级审视药效物质基础，同时讨论临床证据与安全性。通过建立“病理过程-研究证据-作用机制-药效物质-临床转化”的逻辑链，为中医药辅助干预热射病及多器官保护研究提供更加系统的理论框架。

## 1 热射病继发器官损伤的病理基础

### 1.1 临床特征

热射病是热相关疾病中最严重的类型，临床以核心体温显著升高、中枢神经系统功能障碍和多器官损伤为主要特征，可表现为意识障碍、谵妄、抽搐、昏迷，并常伴有横纹肌溶解、肝肾功能损害、代谢性酸中毒、凝血异常及弥散性血管内凝血等表现[3-4]。在发病机制上，高温高湿环境、剧烈运动、脱水或基础疾病等因素使机体产热持续增加，皮肤与内脏之间的血流重新分配难以兼顾散热和器官灌注，核心体温随之升高。在微观层面，高热可直接引起蛋白错误折叠、膜结构破坏、酶失活和线粒体电子传递障碍[1,13-14]，由此造成神经系统异常、横纹肌溶解、心肌损伤及实质器官损害。随着病程进展，肠源性炎症、氧化应激、内皮损伤与凝血异常相互作用，进一步放大组织损伤[10,15-16]。

在临床分型上，根据发病场景和易感人群不同，热射病通常分为经典型热射病和劳力型热射病[17]。经典型热射病多发生于老年人、婴幼儿、慢性病患

者及持续高温暴露者；劳力型热射病则常见于军事训练、竞技运动、消防救援和高温作业[15,17-18]。二者均可出现体温调节失衡、循环障碍和多器官损伤，但在诱因、基础状态及受累器官方面存在一定差异[1,9,19-20]。目前针对 2 种亚型在肠道菌群、内皮损伤和凝血异常等方面的直接比较研究仍较有限，尚缺乏充分证据证明 2 种亚型存在完全独立的继发损伤机制，因此本文主要结合发病场景、器官损伤特点、研究模型及干预时机进行讨论。

### 1.2 肠屏障破坏与肠源性炎症

肠道既是热射病早期易损器官，也是局部热应激转为全身炎症的重要器官[19]。高温环境下，机体为增加皮肤血流和促进散热，血液由内脏器官向体表重新分布，皮肤血流增加可减少内脏灌注，运动、脱水、低血压和酸中毒进一步加重肠黏膜缺血缺氧。肠上皮更新快、能量需求高，灌注下降后三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）生成不足，细胞骨架和紧密连接难以维持，屏障通透性随之升高[17,21]。

闭锁小带蛋白 1（zonula occludens-1，ZO-1）、闭合蛋白（Occludin）和密封蛋白（Claudin）家族共同维持上皮紧密连接和旁细胞通路完整性[22-23]。热应激可降低其表达或扰乱膜定位，使脂多糖等肠源性产物进入门静脉和体循环[23]。肠源性脂多糖进入循环后，可激活 Toll 样受体 4（Toll-like receptor 4，TLR4）/核因子-κB（nuclear factor-κB，NF-κB）、丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinases，MAPK）等信号，诱导炎症介质释放，并影响内皮通透性、血管张力和凝血[24-25]。正常情况下，肝脏 Kupffer 细胞可清除部分肠源性内毒素；但在负荷过大或肝功能受损时，清除能力不足，脂多糖进入体循环并诱导系统性炎症反应[11,26-29]。

热暴露还会改变肠腔微环境和菌群代谢。短链脂肪酸、胆汁酸及色氨酸代谢物与上皮能量供应、黏液分泌和免疫耐受有关[30]。当菌群代谢功能受损时，肠屏障修复能力下降，局部炎症反应增强，形成“菌群失衡-屏障破坏-内毒素移位-炎症放大”的恶性循环[31-32]，是热射病继发器官损伤的重要病理基础。

### 1.3 免疫炎症失衡与程序性细胞死亡

热射病炎症反应主要由 2 类信号共同驱动：损伤细胞释放 DAMPs，受损肠屏障允许病原体相关分子模式（pathogen-associated molecular patterns，PAMPs）进入循环。高迁移率族蛋白 B1（high mobility group box 1，HMGB1）可由坏死细胞释放，也可由活化免疫细胞分泌，经 TLR2、TLR4 和晚期糖基化终末产物受体（receptor for advanced glycation end products，RAGE）促进 NF-κB、MAPK 信号活化，并与脂多糖产生放大效应[33-34]。热休克蛋白（heat shock protein，HSP）是机体应对热应激的重要保护系统，其中细胞内 HSP70 可促进错误折叠蛋白复性并稳定线粒体功能；但胞外 HSP 也可能作为 DAMPs 参与免疫激活。因此，HSP 相关指标在热射病中应结合细胞位置和病程阶段解释[17,35-37]。

炎症介质级联释放是热射病免疫损伤的重要表现和放大机制。热射病患者血浆炎症介质可明显升高[19]。肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）和白细胞介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）可诱导内皮细胞黏附分子表达，促进白细胞黏附和迁移；IL-6 参与急性期反应，也与热应激适应和组织修复相关；IL-8 促进中性粒细胞募集；过量一氧化氮可导致血管舒张、低血压和微循环障碍[14]。这些炎症介质之间存在正反馈调控，TNF-α 和 IL-1β 可诱导 IL-6、IL-8、血小板活化因子和一氧化氮等下游介质释放，而下游介质又可进一步刺激单核巨噬细胞和内皮细胞，加剧炎症反应[38]。

免疫细胞异常与热射病预后密切相关。劳力型热射病常见中性粒细胞增多和淋巴细胞减少[11,38-39]。持续活化的中性粒细胞可释放髓过氧化物酶、活性氧和中性粒细胞胞外诱捕网（neutrophil extracellular traps，NETs），造成内皮损伤和微血栓形成[5,40]。病程中还可能出现单核/巨噬细胞功能抑制，淋巴细胞凋亡和 T 细胞失衡又可能增加感染风险[6,41]。这些变化表明，热射病免疫调控的难点在于维持炎症清除、免疫防御和组织修复之间的平衡。

NOD 样受体热蛋白结构域 3（NOD like receptor family pyrin domain containing 3，NLRP3）炎症小体把细胞应激与炎症性死亡连接起来。活性氧积累、线粒体损伤、溶酶体破裂和钙稳态紊乱均可促使 NLRP3 活化，继而引发半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1（cystein-asparate protease-1，Caspase-1）裂解、IL-1β 和 IL-18 成熟及消皮素 D（gasdermin D，GSDMD）介导的焦亡[13,42-43]。肝细胞、肠上皮、内皮和免疫细胞发生焦亡时，释放的炎症介质会继续扩大组织损害。已有研究提示，IL-1β 和 HMGB1 相关焦亡参与热射病肝损伤，说明炎症小体和焦亡可能是热射病器官保护的重要干预靶点[34,44]。

除焦亡外，凋亡、铁死亡和坏死性凋亡也参与热射病器官损伤。高温、活性氧、钙超载和 ATP 耗竭可诱导线粒体外膜通透性增加，促使细胞色素 C（cytochrome C，Cyt-C）释放并激活 Caspase-9/Caspase-3 凋亡通路[45]。热射病中 Kupffer 细胞血红素加氧酶-1（heme oxygenase-1，HO-1）介导的铁死亡可促进肝损伤，并与 NLRP3 炎症小体活化相关[46]。近期研究还发现，热应激诱导的 Z-DNA 结合蛋白 1（Z-DNA-binding protein 1，ZBP1）-受体相互作用丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 3（receptor-interacting serine/ threonine-protein kinase 3，RIPK3）信号同时影响坏死性凋亡和多种炎症性介质，ZBP1 缺失可减轻弥散性血管内凝血、循环衰竭和多器官损伤[47]。这些研究提示热射病器官损害是多种细胞死亡方式相互作用的结果。

### 1.4 氧化应激、线粒体损伤

氧化应激是热射病器官损伤的重要放大因素。线粒体既供应能量，也是热应激后活性氧的重要来源。高热破坏膜结构和电子传递链，使氧化磷酸化效率下降、ATP 生成不足，并诱导膜电位丢失、通透性转换孔开放和 Cyt-C 释放[48-49]。肝脏、心脏、肾脏、脑和肠上皮等高能量需求组织对线粒体损伤尤为敏感[50]。线粒体功能障碍不仅造成局部细胞损伤，还可通过释放线粒体 DNA、心磷脂和活性氧等信号进一步激活免疫炎症反应[51]。

谷胱甘肽、超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶等共同维持氧化还原平衡[52]。热射病中活性氧过量生成可消耗还原型谷胱甘肽，升高氧化型谷胱甘肽，降低还原型谷胱甘肽/氧化型谷胱甘肽的值，提示氧化还原稳态失衡[48,53]。代谢组学研究显示，热应激可影响谷胱甘肽代谢、嘌呤和嘧啶代谢、尿素循环、能量代谢、胆汁酸代谢和类固醇代谢等通路，说明氧化应激与系统性代谢紊乱密切相关[14,31]。

核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor E2 related factor 2，Nrf2）作为调节抗氧化和细胞保护基因表达的重要转录因子，可诱导 HO-1、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸醌氧化还原酶 1（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate quinone oxidoreductase 1，NQO1）、谷氨酸-半胱氨酸连接酶催化亚基（glutamate-cysteine ligase catalytic subunit，GCLC）和谷氨酸-半胱氨酸连接酶调节亚基（glutamate-cysteine ligase modifier subunit，GCLM）等分子表达，参与维持氧化还原稳态[54-55]。但热射病中 Kupffer 细胞 HO-1 介导的铁死亡研究提示，铁代谢紊乱和脂质过氧化也可能参与肝损伤进展[46,56]。因此，在热射病中评价 Nrf2/HO-1 通路时，应结合细胞类型、铁代谢、脂质过氧化和谷胱甘肽过氧化物酶 4（glutathione peroxidase 4，GPX4）等指标综合判断。

### 1.5 内皮损伤、凝血异常与微循环障碍

内皮损伤和凝血异常是热射病进展为多器官功能障碍的重要环节[57]。血管内皮维持血管张力、通透性、白细胞黏附、凝血与抗凝平衡[58]。热应激、脂多糖、炎症因子和活性氧均可损伤内皮细胞，导致血管通透性增加、黏附分子表达上调、糖萼降解和微循环障碍[10,59]。内皮糖萼损伤后，内皮表面的抗黏附和抗凝特性下降，白细胞和血小板更容易黏附于血管壁，抗凝表型转向促凝，微循环障碍进一步加重[60]。中性粒细胞释放的 NETs 也可作为血栓形成的支架，促进纤维蛋白沉积和微血栓形成。随着凝血系统持续激活和抗凝系统消耗，患者可出现凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、*D*-二聚体、纤维蛋白原和血小板等指标异常，严重者可发展为弥散性血管内凝血[61-63]。微血栓形成进一步加重组织低灌注和线粒体损伤，使肠屏障破坏、炎症反应、氧化应激和凝血异常相互放大，最终推动多器官功能障碍形成（图 1）。

## 2 中医药干预热射病的研究现状

中医药辅助干预的评价应以规范降温和生命支持为前提[16]。从现有研究看，中医药的干预场景并不统一：预处理实验主要反映热暴露前的耐受和保护效应，发病早期研究关注肠屏障和炎症启动，急性期研究多聚焦内皮、凝血、微循环及器官功能，恢复期证据最少[64-78]。口服制剂研究多关注肠道稳态和热耐受，注射剂研究主要集中于急性期的全身炎症、循环及器官损伤；天然活性成分的化学结构和作用对象相对明确，适合开展机制研究。基于研究对象的组成，以下依次从复方与制剂、有效部位与复杂组分以及结构明确的天然活性成分 3 个层面梳理现有证据；其中复方及制剂再根据主要给药形式区分为口服和注射制剂。

### 2.1 复方与制剂

**2.1.1** 口服复方及中成药　生脉散由人参、麦冬、五味子组成，用于气阴两伤、心气不足等证候[79-80]。在热射病大鼠及相关热应激模型中已有循环性休克、脑氧化损伤、肾缺血和肝损伤等证据[73,81-83]，

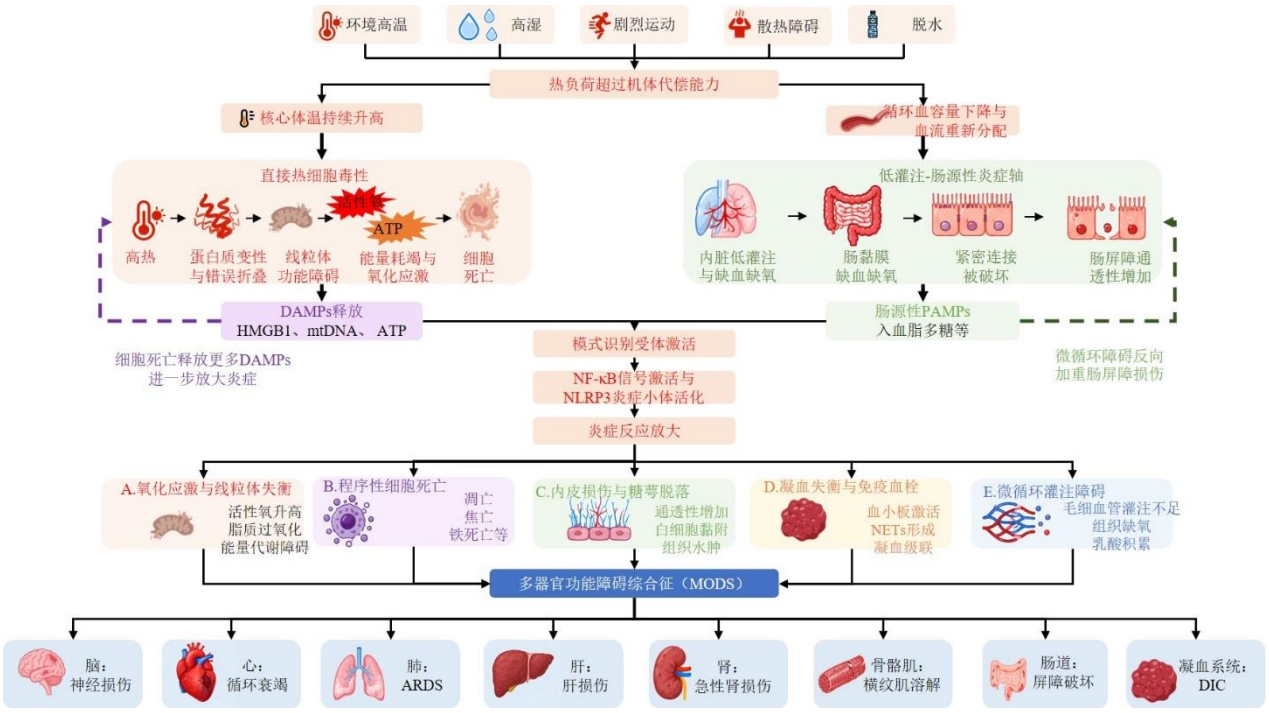



**图 1　热射病继发器官损伤的病理过程及多器官功能障碍形成机制**

**Fig. 1　Pathological progression of heat stroke-associated secondary organ injury and mechanisms of multiple organ dysfunction**

但这些研究多数采用预处理或发病早期干预，尚不能直接说明发病后的治疗效应。

安宫牛黄丸的热射病证据主要来自小样本临床观察，与 S-100β、神经元特异性烯醇化酶及部分炎症指标下降相关[84]。由于缺乏随机、盲法和大样本对照研究，其临床获益及适用范围仍需进一步明确。

藿香正气滴丸具有较直接的劳力型热射病动物证据，可延缓发病、维持肠道稳态并减轻多器官损伤[78]。目前研究主要关注其对肠屏障和肠道微生态的调节作用。

加味诸葛行军散在热射病大鼠中显示出肠黏膜和肝脏保护作用，但证据主要来自有限的动物实验[85-86]。清瘟败毒饮、黄连解毒汤的现有证据更多来自脓毒症、炎症或肠屏障模型，可为热射病继发炎症反应和肠屏障保护研究提供机制参考[87-88]。

**2.1.2**　中药注射剂　与口服复方相比，中药注射剂由于给药途径不同，相关研究更多关注急性期全身炎症、循环灌注和器官功能等指标。血必净注射液是热射病中研究较多的中药注射剂。血必净注射液由红花、赤芍、川芎、丹参、当归等组成[89-91]，动物研究显示其可减轻系统性炎症和器官损伤，改善内皮损伤、微循环障碍和生存结局[26,92-93]，脓毒症研究可为其机制和临床试验设计提供参照，但不能替代热射病特异性疗效证据。

醒脑静注射液目前主要有劳力型热射病小样本临床观察，提示其可能缩短意识和体温恢复时间[94]。由于相关研究样本量较小，且患者接受的基础治疗存在差异，其临床获益仍需进一步评价。

### 2.2　有效部位及复杂组分

多糖、多酚等复杂组分在热射病相关研究中已有一定应用。茶多酚在热应激相关肠上皮模型中可改善紧密连接和屏障损伤，减轻局部炎症反应[76]，但目前尚缺乏典型重症热射病模型中的直接验证。黄芪多糖在热射病小鼠肠损伤模型中可减轻肠黏膜损伤、改善肠屏障功能并调节炎症反应[95]。与结构明确的天然单体相比，有效部位及复杂组分往往由多种化学成分共同构成，其药效可能受到原料来源、提取纯化工艺和组分比例等因素影响。现有研究总体支持黄芪多糖和茶多酚具有一定的肠屏障保护和抗炎作用，但直接热射病证据数量仍有限，不同研究间的制备方法和模型条件也缺乏统一，相关结果的可重复性仍需进一步验证。

### 2.3　结构明确的天然活性成分

姜黄素是热射病天然成分研究中报道较多的多酚。在干热环境诱导的热射病大鼠模型中，姜黄素可减轻心肌、肾脏和肝脏损伤[71,96-97]。现有研究涉及多

个靶器官，提示其具有较广泛的器官保护潜力。

槲皮素、杨梅素、异鼠李素等黄酮类成分在热射病或热应激相关模型中也显示出一定保护作用。槲皮素可减轻热射病诱导的心肌损伤[65]；杨梅素可在热射病大鼠模型中减轻心肌损伤和死亡风险[69]；异鼠李素可在干热热射病模型中减轻肝损伤或肺损伤[98-99]。总体而言，这类黄酮的直接证据主要来自动物实验，不同成分在模型、剂量和靶器官方面差异较大，目前尚缺乏统一条件下的横向比较。

此外，梓醇在热射病小鼠模型中可减轻肝损伤[77]。*L*-茶氨酸在热应激模型中可减轻肝脏和肠道损伤[67,74]，其证据背景与典型重症热射病仍存在一定差距。因此，现阶段结构明确天然活性成分的研究以动物实验和预防性干预为主，部分成分已显示出明确的器官保护作用，但其发病后治疗价值及不同热射病亚型中的适用性仍需进一步研究。

## 3 中医药干预热射病损伤的作用机制

热射病继发器官损伤涉及肠屏障破坏、炎症放大、程序性细胞死亡、线粒体损伤和内皮-凝血异常等连续环节[1,3,10,100-103]。由于经典型与劳力型热射病在继发损伤过程中具有一定共性，本文主要围绕 2 种亚型共有的病理环节展开机制分析；对于不同热暴露条件和模型背景下获得的研究结果，则结合具体研究特点进行讨论。

### 3.1 保护肠屏障并减少内毒素移位

肠屏障破坏可使脂多糖等肠源性 PAMPs 进入循环，并进一步激活 TLR4/NF-κB、MAPK 等炎症信号，因此中医药对肠道的干预价值不仅在于恢复紧密连接结构，更在于减少肠源性炎症输入。现有机制证据主要涉及藿香正气滴丸、黄芪多糖、茶多酚和 *L*-茶氨酸等。

藿香正气滴丸在劳力型热射病大鼠中可维持肠道稳态和紧密连接，并调节 MAPK/NF-κB 相关信号及肠道菌群，从而减少肠源性炎症输入并减轻多器官损伤[78]。这一结果使其作用机制由单纯的“肠道保护”进一步指向“肠屏障/菌群-MAPK/NF-κB-系统炎症”的连续过程。相比之下，黄芪多糖和茶多酚目前的机制证据主要集中于紧密连接、局部炎症及氧化应激改善；*L*-茶氨酸在一般热应激模型中的保护作用与 p38 MAPK 及热休克转录因子 1（heat shock factor 1，HSF1）/HSP70 调节有关[72,74,76,95,104]。

不过，现有研究常以 ZO-1、Occludin 和 Claudin 等紧密连接蛋白的表达变化作为肠屏障改善的依据，而对实际通透性、脂多糖入血及器官损伤的观察相对较少。紧密连接蛋白恢复可以反映黏膜结构有所改善，但不足以证明肠源性炎症输入已经减少。若要进一步确认肠屏障保护与全身效应之间的联系，还需要结合 FITC-dextran 等通透性评价、循环脂多糖水平及系统炎症和器官损伤进行观察，从而判断干预是否真正阻断了由屏障破坏、脂多糖移位到全身炎症放大的病理过程。

### 3.2 调节 DAMPs/PAMPs 介导的免疫炎症放大

热射病炎症反应由热损伤细胞释放的 DAMPs 和肠源性 PAMPs 共同驱动，并通过模式识别受体、转录因子及炎症小体逐级放大。其主要过程可概括为 DAMPs/PAMPs 识别，继而激活 TLR/RAGE 等上游受体及 NF-κB、MAPK 等转录信号，进一步促进 NLRP3 活化和 IL-1β、IL-18 成熟释放[105-106]。因此，评价中医药抗炎作用时，仅观察血清炎症因子下降并不足以说明其影响了病程关键环节，还需要判断其作用发生在炎症启动、炎症放大、免疫细胞募集，还是损伤后免疫修复阶段。

现有研究中，不同干预对象所达到的机制证据层级并不一致。部分研究已从器官保护表型进一步深入至相关信号通路验证。血必净注射液在热射病大鼠中可减轻肝脏炎症和组织损伤，提示其作用可能涉及肝脏固有免疫细胞介导的炎症放大[26,92,107]。藿香正气滴丸可调节 MAPK/NF-κB 相关信号，并同时改善肠屏障和菌群稳态，提示其可能主要作用于肠源性炎症输入及其下游信号[78]。姜黄素在干热环境热射病肝损伤研究中可抑制 NF-κB、诱导型一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase，iNOS）和细胞间黏附分子-1（intercellular adhesion molecule-1，ICAM-1）表达，将其抗炎效应进一步连接至炎症转录、一氧化氮生成及炎症细胞黏附等过程[71,96-97,108]。梓醇则可通过下调 Janus 激酶（Janus kinase，JAK）/信号传导及转录激活蛋白（signal transducer and activator of transcription，STAT）相关信号减轻热射病小鼠肝损伤[77]。

### 3.3 调控程序性细胞死亡

程序性细胞死亡是炎症、氧化应激与器官损伤之间的重要连接环节。热射病相关研究涉及的细胞死亡方式包括凋亡、焦亡、铁死亡和坏死性凋亡，其中不同死亡程序之间还可能通过线粒体损伤、活性氧和炎症小体发生交叉[1,10,15,23,50]。

现有中医药研究中，凋亡是报道最多的干预方

向。姜黄素在干热环境热射病心肌、肾脏和肝脏损伤模型中可减少细胞凋亡，其作用与氧化应激减轻及线粒体相关凋亡过程受到抑制有关[71,96-97]。这些研究提示，中医药可能通过改善氧化应激和线粒体功能，减轻热射病相关细胞死亡损伤，然而，目前多数证据仍来自凋亡相关指标变化，尚不能完全区分其是直接调控凋亡通路，还是通过改善上游损伤环境产生的间接作用。

相比之下，目前中医药直接干预热射病相关焦亡、铁死亡和坏死性凋亡的研究证据仍较为有限。NLRP3/Caspase-1/GSDMD 轴介导的焦亡参与热射病肝脏等器官损伤[13,42-44]；Kupffer 细胞 HO-1 相关铁死亡与 NLRP3 炎症小体活化存在联系[46]；ZBP1-RIPK3/混合谱系激酶结构域样蛋白（mixed lineage kinase domain-like protein，MLKL）相关信号则参与热应激诱导的坏死性凋亡及多器官损伤[47]。这些通路提供了潜在的中医药干预靶点，但目前尚不能因为某种中药降低活性氧、炎症因子或组织损伤，就推定其已经直接抑制上述死亡程序。

总体而言，当前中医药对热射病细胞死亡的直接证据仍以凋亡为主，针对 NLRP3/GSDMD 焦亡、酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4/GPX4 铁死亡及 RIPK3/MLKL 坏死性凋亡的干预证据明显不足。后续研究应采用通路抑制剂、基因沉默/敲除和细胞类型特异性指标，判断药物究竟是直接阻断死亡程序，还是因上游炎症和氧化应激减轻而出现继发性变化。

### 3.4 调节氧化还原稳态与线粒体功能

氧化应激和线粒体功能障碍贯穿热射病继发器官损伤全过程[109]。热射病状态下，线粒体电子传递和氧化磷酸化障碍可造成 ATP 生成下降和活性氧积累，继而引起膜电位丢失、线粒体动态失衡及 Cyt-C 释放；活性氧进一步消耗谷胱甘肽并促进脂质、蛋白质和核酸氧化，形成“线粒体损伤-活性氧积累-进一步线粒体损伤”的正反馈[45,49,110-111]。

生脉散在氧化应激和线粒体功能方面已有一定研究基础。除改善热射病相关循环性休克、脑组织氧化损伤和肾缺血外，其在热应激性肝损伤模型中可调节能量代谢及腺苷酸活化蛋白激酶（adenosine monophosphate activated protein kinase，AMPK）/动力蛋白相关蛋白 1（dynamin-related protein 1，Drp1）依赖性自噬[73,81-83]。AMPK 参与细胞能量感知，而 Drp1 是调节线粒体分裂的重要蛋白，因此这一结果提示生脉散的作用可能不仅是非特异性抗氧化，还涉及能量应激背景下线粒体动态与自噬稳态的调节。

姜黄素、槲皮素、杨梅素、异鼠李素等天然成分也与氧化应激和线粒体保护有关。姜黄素在干热环境热射病心、肾和肝损伤模型中可减轻氧化应激及线粒体相关凋亡[71,96-97,108]；槲皮素和杨梅素在热射病心肌损伤模型中显示出抗氧化和抗炎作用[65,69]，现阶段多数证据仍以氧化应激指标和组织损伤变化为主，对线粒体呼吸、膜电位、融合/分裂及线粒体自噬等环节的直接验证不足。

Nrf2/Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 通路常用于解释中医药的抗氧化效应，但其在热射病中的作用具有细胞和病程依赖性。Nrf2 激活可诱导 HO-1、NQO1、GCLC、GCLM 等抗氧化和细胞保护相关基因表达，但 HO-1 介导的 Kupffer 细胞铁死亡提示，HO-1 在特定病理状态下可能具有双重作用[46]。评价相关干预时，不宜仅依据丙二醛、SOD 或 Nrf2 的变化，还需结合谷胱甘肽氧化还原状态、线粒体功能、铁死亡指标及器官损伤，判断其对继发损伤的实际影响。

### 3.5 保护内皮功能并改善凝血-微循环异常

内皮损伤和凝血异常是热射病由炎症反应进展为多器官功能障碍的重要转折点[41,112-115]。血管内皮维持血管张力、屏障通透性、白细胞黏附和凝血-抗凝平衡[57-60,112]，热应激、脂多糖、炎症因子和活性氧共同作用于血管内皮，可导致内皮糖萼降解、血管通透性增加、黏附分子表达上调和微循环灌注下降[112,116-118]。同时，组织因子表达、血小板活化、NETs 形成和纤维蛋白沉积可促进微血栓形成，使组织低灌注和器官缺血缺氧进一步加重[62-63,119-120]。

血必净注射液在热射病相关中医药研究中具有较多实验和机制研究基础。热射病动物研究显示，血必净可改善低血压、内皮损伤及微循环障碍，并减轻炎症和器官损伤[92,107]。提示其作用可能位于炎症反应与血管功能损伤的交汇环节，而不仅是降低循环炎症因子。然而，目前对于其是否直接影响内皮糖萼损伤、组织因子表达、NETs 形成及微血栓生成，仍缺乏充分的机制验证。因此，对血必净及其他可能作用于该环节的中药评价，不宜局限于 TNF-α、IL-6、丙二醛和 SOD 等常规指标，还应联合检测血管性血友病因子、E-选择素及微循环灌注等指标，并进一步与器官保护相联系[48-49,116-117]（图 2）。

## 4 中医药干预热射病的药效物质基础

中医药干预热射病的研究已涉及复方制剂、中

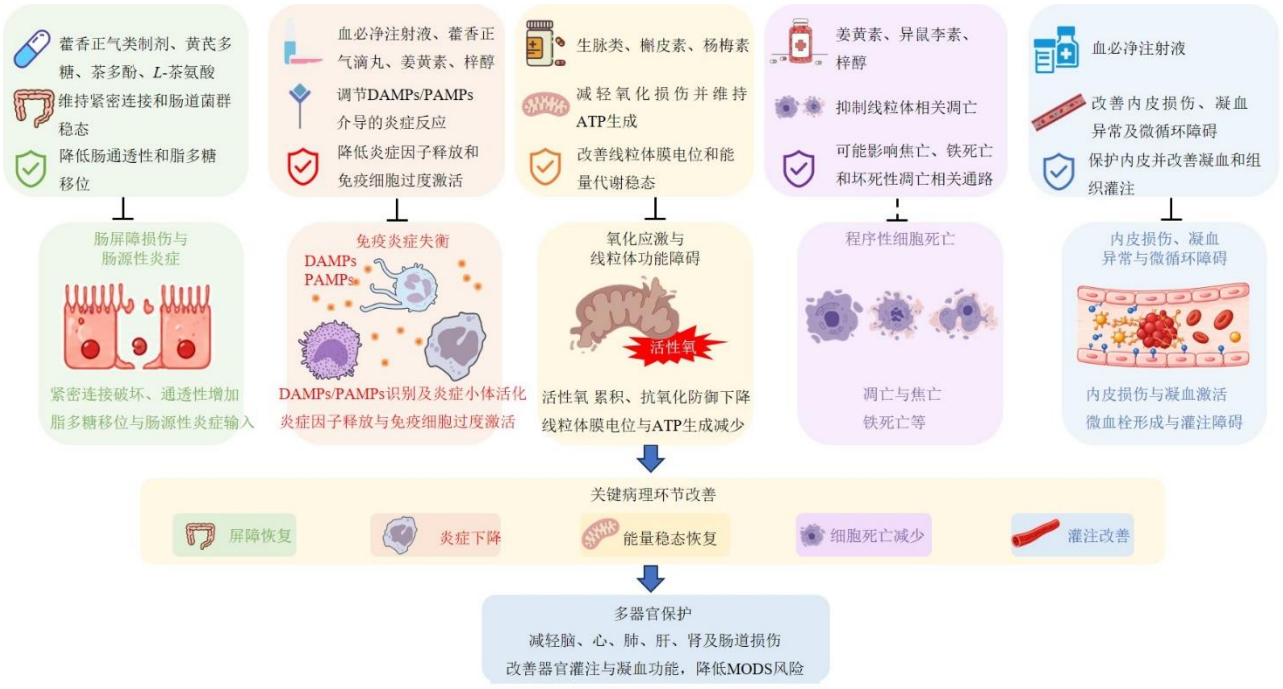



**图 2　中医药干预热射病继发器官损伤的主要作用机制及多器官保护**

**Fig. 2　Major mechanisms and multi-organ protection of traditional Chinese medicine interventions against secondary organ injury in heat stroke**

药注射剂、有效部位及天然单体，但不同研究所达到的证据层级差异较大。部分研究仅完成制剂化学表征或指标成分定量，部分已获得体内暴露和组织分布数据，少数进一步开展了暴露-效应关联或成分组合验证。因此，有必要建立统一的证据评价框架，并结合热射病急性重症状态、给药途径和干预时相，对现有药效物质基础研究进行分层审视。

### 4.1　药效物质基础研究的证据等级

中药药效物质基础的确认是一个由制剂化学表征、体内暴露分析到药效因果验证逐步递进的过程。根据证据强度，可将相关研究大致分为 4 个层级。第 1 层级为制剂化学证据。LC-MS、GC-MS、指纹图谱及多成分定量可用于明确方药中含有哪些成分、主要成分的含量及批间一致性，但主要回答“制剂中含有什么”，不能直接判定哪些成分承担药效。第 2 层级为体内暴露证据。通过分析入血原型、代谢物、组织分布及药动学特征，可以判断相关成分是否能够在体内形成局部或系统暴露。需要注意的是，成分被检出于血浆或组织，仅表明其能够进入体循环或到达相应组织，并不能证明其是主要药效物质。第 3 层级为暴露-效应关联证据。若成分暴露水平与关键病理指标、器官功能或整体药效具有时间、剂量或强度上的一致关系，可将其列为候选药效物质。网络药理学、分子对接及体外高浓度实验可为靶点和通路筛选提供线索，但不能替代疾病状态下的暴露-效应验证。第 4 层级为因果验证证据。若通过单体、成分组合、去除-回补、拆方或重构等实验，能够复现、削弱或恢复原方的整体药效，并且其体内暴露与完整制剂具有合理的一致性，则可将相关成分较为明确地界定为药效成分或药效成分群。

因此，对于复方和中成药，应结合制剂化学组成、体内暴露特征及药效研究结果，明确其可能的活性成分群及作用基础；对于结构明确的天然单体，则需关注原型成分及活性代谢物的体内暴露、组织分布及其与药效之间的关联。通过整合成分分析、体内暴露和药效评价等多层次证据，有助于阐明中医药干预热射病的药效物质基础。

### 4.2　代表性方药及成分的物质基础研究现状与审视

**4.2.1**　血必净注射液　在制剂化学证据层面，血必净注射液已完成较系统的化学表征和多成分定量，其主要成分包括酚酸、黄酮、单萜苷和苯酞类等[89-91]。羟基红花黄色素 A、芍药苷、氧化芍药苷、芍药内酯苷、丹参素、阿魏酸、川芎嗪和洋川芎内酯 I 等已被用于成分表征和质量评价[91,121-123]。

在体内暴露及因果验证层面，相关研究已由人

体和动物药动学推进至病理状态下的成分组合验证。在脓毒症大鼠中，研究者从 12 个具有显著循环暴露的相关化合物中筛选出羟基红花黄色素 A、芍药苷、氧化芍药苷、白芍苷、洋川芎内酯 I 和丹参素 6 个成分。按照其在制剂中的相应剂量重构后，该组合在系统暴露和生存结局方面与完整血必净具有较高一致性[121]。

因此，血必净已在脓毒症模型中达到较高层级的药效成分群验证阶段。但该证据尚不能直接外推至热射病。上述 6 个成分组合能否解释热射病中的内皮损伤、凝血异常、微循环障碍及器官保护，仍需在热射病模型中进一步开展药动学-药效学关联和组合验证[121-122]。

**4.2.2** 生脉散与生脉注射液　在制剂化学证据层面，生脉类制剂的主要成分已基本明确，包括人参皂苷、麦冬皂苷和高异黄酮、五味子木脂素及多糖等[124-125]。药动学研究发现，五味子木脂素可影响 P-糖蛋白介导的人参皂苷转运，改变部分皂苷的体内暴露[126-127]。采用 UPLC-LTQ-Orbitrap-MS 和 UPLC-QQQ-MS 还可系统解析生脉注射液的体内成分、组织分布及药动学特征，部分人参皂苷表现出较明显的组织暴露和差异化消除行为[79]。

总体而言，生脉类制剂已由制剂化学表征推进至体内暴露层级，但尚未建立具体成分与热射病循环、脑、肝和肾保护之间的暴露-效应关系，也缺少成分组合验证。由于口服生脉散与静脉生脉注射液在吸收、首过代谢和组织分布方面存在显著差异，二者的药效物质基础应分别研究，不能相互替代解释。

**4.2.3** 安宫牛黄丸　在制剂化学证据层面，安宫牛黄丸已有较系统的定性和定量研究。UHPLC-IM-QTOF-MS 研究从制剂中表征出 205 个成分，其中 72 个经对照品确认，并对 8 批样品中的 68 个主要成分进行了定量分析[128]。在体内暴露层面，二维 UHPLC-Q-Orbitrap HRMS 研究鉴定了 154 个制剂成分，并在给药大鼠的血浆、尿液、粪便和脑组织中检出 60 个原型成分及 164 个代谢物[129]，说明其研究已由制剂组成推进至体内代谢和脑组织暴露层级。

然而，现有热射病临床研究主要评价意识状态、S-100β、神经元特异性烯醇化酶和炎症指标，尚未将具体入脑成分及其暴露水平与血脑屏障损伤、脑水肿、神经功能和长期预后联系起来。因此，目前只能确认部分成分具有脑组织可达性，尚不能将其直接界定为脑保护药效成分。

**4.2.4** 藿香正气类制剂　藿香正气类制剂的物质基础研究目前主要集中在制剂化学证据层面。针对藿香正气滴丸，已有研究采用 UPLC-Q-TOF-MS 和 GC-MS 分别表征 64 个非挥发性成分和 24 个挥发性成分，并对橙皮苷、厚朴酚及和厚朴酚进行了定量[78,130]。藿香正气口服液已建立非挥发性和挥发性成分的系统表征、多成分定量及批间质量评价方法[131]；藿香正气合剂则鉴定出 155 个成分，并对部分异构体和主要成分进行了定量分析[132]。

上述研究基本明确了不同制剂的主要化学类别，但不同剂型在提取工艺、辅料组成及挥发性成分保留方面存在差异，口服液和合剂的研究结果不能直接用于解释滴丸的物质基础。

在药效研究方面，藿香正气滴丸可改善劳力型热射病动物的肠道稳态和多器官损伤，相关制剂也显示出调节肠道微生态的作用[78,133]，但现有研究尚未将制剂中的具体成分与上述药效建立联系，也未鉴定药物成分经菌群转化形成的活性代谢物。热射病状态下肠内容物、肠黏膜、血浆和靶器官中的成分暴露同样缺少系统分析。

因此，藿香正气类制剂目前主要处于制剂化学表征阶段，尚未形成体内暴露和药效成分验证证据。现有文献也未提供藿香正气滴丸中多糖的含量、结构及暴露资料，不能将多糖列为已经明确的热射病保护成分。

**4.2.5** 天然单体与有效部位　天然单体结构明确，原则上较易开展药效物质验证，但其给药原型未必是体内实际发挥作用的主要形式。姜黄素在人体内主要以葡萄糖醛酸化物和硫酸化物等结合型代谢物存在[134]；槲皮素口服后也多以葡萄糖醛酸化、硫酸化或甲基化代谢物形式进入循环，游离原型所占比例有限[135-136]。这些研究提供了健康状态下的体内暴露证据，但现有热射病动物实验多采用原型成分预处理，尚未同步测定原型及代谢物的血浆和靶组织浓度，也缺少暴露-效应关联。因此，其证据主要表明原型成分具有潜在药理活性，尚不能确定体内实际承担药效的化学形式。

黄芪多糖和茶多酚属于组成复杂的有效部位。黄芪多糖已有改善热射病肠损伤的直接药效证据[95]，茶多酚也显示出热应激相关肠屏障保护作用[76]，但现有研究尚未充分明确黄芪多糖的相对分子质量分布、单糖组成及活性级分，也未说明茶多

酚中主要儿茶素的组成比例及体内作用形式。这些结果仅能说明相关有效部位具有药效，不足以认定其结构明确的药效物质基础已经建立。

因此，现有证据可以支持黄芪多糖和茶多酚作为整体有效部位发挥作用，但尚未达到结构明确的药效成分或药效成分群验证层级。后续需要将有效部位的化学组成、肠道或系统暴露、活性组分筛选及组合验证相结合，进一步明确其热射病保护作用的物质基础。

### 4.3 热射病药效物质基础研究的瓶颈与突破方向

当前中医药干预热射病的物质基础证据主要集中于制剂化学表征和一般体内暴露层面，真正完成热射病状态下暴露-效应关联及因果验证的研究仍较少。其核心瓶颈并非缺少成分鉴定，而是缺少病理状态、作用形式和药效结局之间的有效衔接。

首先，热射病状态下的体内暴露规律尚不明确。目前直接比较中药相关成分在健康与热射病状态下药动学差异的研究极少。高热、脱水、低血容量、内脏低灌注、肠屏障损伤以及肝肾功能异常均可能改变成分的吸收、分布、代谢和排泄[137-138]。因此，正常动物或健康人群的药代结果不能直接外推至热射病，亟需获得病理状态下的动态血浆暴露和靶组织分布数据。

其次，不同剂型和成分类别的实际作用形式尚未得到区分。藿香正气类口服制剂、黄芪多糖和茶多酚应重点考察肠腔暴露、黏膜作用及菌群转化；血必净和生脉注射液应关注血浆暴露、蛋白结合、内皮转运及组织灌注；姜黄素和槲皮素等天然小分子则需区分原型与葡萄糖醛酸化、硫酸化及甲基化代谢物。仅检测血浆原型成分，可能无法反映真实的药效贡献。

再次，现有研究缺乏暴露-效应关联和因果验证。成分在制剂、血浆或组织中被检出，只能证明其存在或具有体内可达性，不能证明其承担主要药效。网络药理学、分子对接和体外高浓度实验也只能提供候选机制。后续应同步分析候选成分暴露与肠屏障、炎症、内皮-凝血异常及器官功能结局，并通过成分去除、回补和组合重构验证其实际贡献。

对于复方多成分、多靶点机制的解析，网络药理学、分子对接和多组学可用于从复杂成分中生成候选靶点和作用通路，为机制研究提供线索。但由于预测结果主要反映成分、靶点和疾病表型之间的关联，仍需结合实测化学组成、体内暴露特征及实验验证进行确认。未来研究应加强成分暴露、靶点调控与药效结局之间的关联分析，以避免将数据库预测或相关性结果直接作为确证机制。

此外，现有动物研究多采用热暴露前预防性给药，主要反映提高热耐受或延缓病程启动的作用，与临床发病后的急性救治场景并不完全一致。未来应区分预防、发病初期、急性救治和恢复期，开展与病程相匹配的多时间点药代-药效研究，最终建立“制剂成分-热射病状态下暴露-实际作用形式-关键病理环节-器官结局”的完整证据链。综合前述药效研究、作用机制及药效物质基础证据，不同中医药干预对象在研究模型、作用环节、机制验证深度及转化基础方面存在明显差异。

## 5 临床证据、安全性及转化价值

### 5.1 临床证据及转化价值

目前中医药干预热射病的临床证据仍较有限，现有研究主要集中于安宫牛黄丸和醒脑静等，多为小样本观察性研究[84,94,139]，缺乏以死亡率、器官功能或长期神经结局为主要终点的大样本、多中心随机对照试验。血必净在脓毒症领域已积累一定随机对照研究证据[140]，醒脑静[141]和安宫牛黄丸[142]在急性脑血管病领域也已有系统评价和 Meta 分析证据，可为热射病临床研究中的剂量设计、给药时机、终点选择和安全性监测提供方法学参考，但由于疾病病理背景和基础治疗不同，相关结果不能直接作为热射病疗效的证据。

热射病病程进展迅速，且经典型与劳力型在易感人群、诱因、器官损伤谱及基础疾病等方面存在差异，因此后续临床研究应在规范降温、液体复苏和器官支持基础上，明确热射病亚型及入组标准，并区分预防性用药、发病早期干预和急性期辅助治疗[1,20]。评价指标除核心体温和炎症因子等指标外，还应优先关注生存、神经功能、肝肾及凝血功能、器官支持需求和远期预后，以判断中医药干预能否在标准救治基础上带来额外的临床获益[16]。

### 5.2 安全性及特殊病理状态下的用药风险

安全性是中医药参与热射病急性期治疗时必须同步评价的问题，其中中药注射剂尤需关注。血必净注射液综合安全性评价纳入 46 384 例用药者，共报告 423 例不良反应，不同研究类型报道的发生率为 0.50%～2.54%，主要累及皮肤及附件系统和胃肠道，表现为皮疹、瘙痒、恶心、呕吐和腹泻等，多数为轻度反应[143]。醒脑静注射液在急性脑血管

病相关系统评价中亦有不良事件报告，但受研究质量、报告方式及研究异质性限制，目前不足以可靠估算其不良反应发生率[141]。需要强调的是，上述安全性资料主要来源于脓毒症或脑血管病等其他疾病人群，不能直接推定中药注射剂在热射病患者中的实际风险水平。

热射病患者常伴高热、脱水、低血容量、组织低灌注、肝肾功能异常和凝血紊乱，严重者会进一步发展为多器官功能障碍[3,10,20]。上述病理状态可能改变药物的分布、代谢和清除，也可能影响循环耐受性及不良反应，使疾病进展与药物相关损害之间的因果判定更加困难。因此，热射病相关临床研究除评价疗效外，还应同步记录过敏及输液相关反应、血流动力学变化、肝肾功能和凝血指标、停药事件及严重不良事件，并结合给药时序和病程变化进行综合判断[16]。

## 6 结语与展望

热射病器官损伤由高热直接损害与继发性全身反应共同驱动。高热可破坏蛋白质稳态、细胞膜结构和线粒体功能，内脏低灌注及肠屏障破坏又可促进脂多糖等肠源性产物移位，并与损伤细胞释放的 DAMPs 共同放大免疫炎症反应，进一步诱发程序性细胞死亡、氧化还原失衡及内皮-凝血-微循环障碍。上述病理过程在核心体温得到控制后仍可能持续，因此，快速降温、液体复苏、循环维持、凝血管理和器官支持始终是热射病救治的基础，中医药应定位于规范急救基础上的辅助干预。

现有研究表明，中医药可从肠屏障、免疫炎症、程序性细胞死亡、氧化还原与线粒体稳态及内皮-凝血-微循环等环节发挥器官保护作用。然而，不同干预对象的研究基础和证据层级存在差异。目前研究仍以动物实验和热暴露前预处理为主，发病后治疗及直接临床证据有限；经典型与劳力型热射病的研究覆盖亦不均衡，针对经典型热射病、高龄及伴基础疾病患者的研究尤为不足。部分方药和天然活性成分已发现与特定信号通路相关的分子变化，但多数研究仍主要基于指标变化和通路蛋白表达，对其具体作用环节仍有待深入（图 3）。

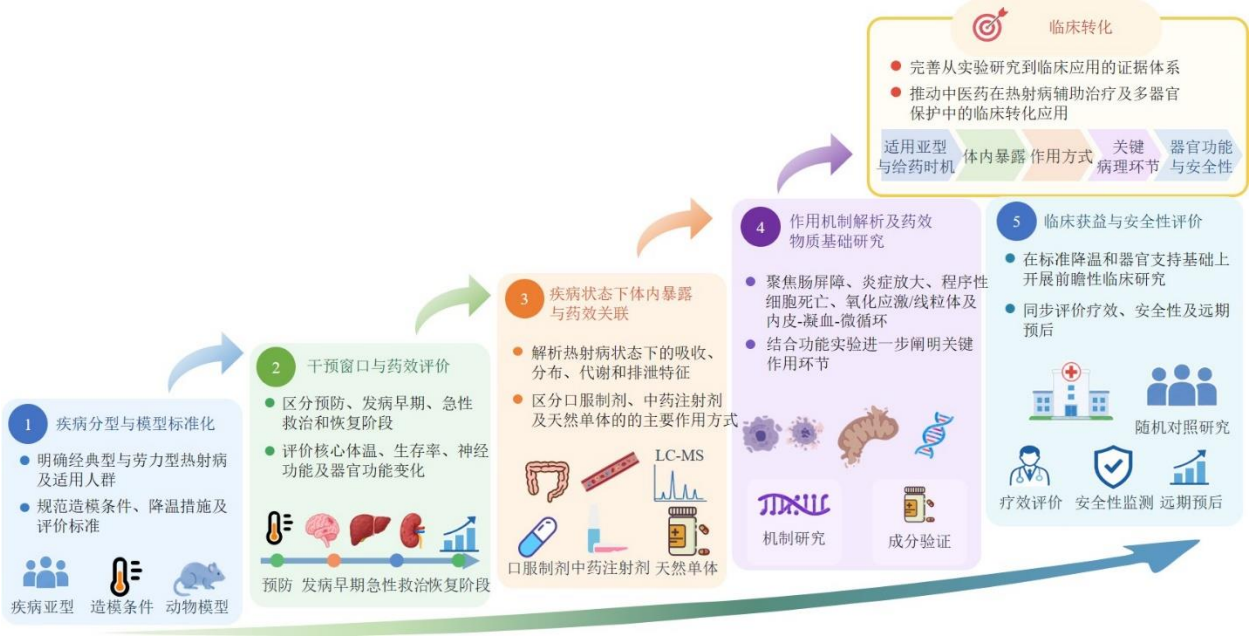



**图 3 中医药干预热射病继发器官损伤的未来研究重点与转化路径**

**Fig. 3 Future research priorities and translational pathways of traditional Chinese medicine interventions for secondary organ injury in heat stroke**

总体而言，中医药在热射病辅助治疗和多器官保护方面显示出一定应用潜力，但现有证据仍以动物实验和早期干预研究为主，药效物质基础、作用机制及临床获益尚需进一步明确。未来研究应在充分考虑热射病亚型和疾病阶段差异的基础上，加强体内暴露、机制验证、安全性评价与临床结局之间的关联分析，逐步完善从实验研究到临床应用的证据体系，从而更加客观地评价中医药在热射病防治中的应用价值。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献


[1] Bouchama A, Abuyassin B, Lehe C, *et al*. Classic and exertional heatstroke [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2022, 8: 8.

[2] Hermanson L, Smith D, Seabrook M, *et al*. WMO global annual to decadal climate update: A prediction for 2021-25 [J]. *Bull Am Meteor Soc*, 2022, 103(4): E1117-E1129.

[3] Epstein Y, Yanovich R. Heatstroke [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(25): 2449-2459.

[4] 全军热射病防治专家组, 热射病急诊诊断与治疗专家共识组, 丁新焕, 等. 热射病急诊诊断与治疗专家共识(2021 版) [J]. 中华急诊医学杂志, 2021, 30(11): 1290-1299.

[5] 宋青. 热射病, 致命的中暑 [J]. 军医进修学院学报, 2008, 29(6): 453-454.

[6] 刘喆滢, 吉晶晶, 洪欣欣, 等. 重症中暑临床救治方法现状与研究进展[J]. 中华重症医学电子杂志, 2019, 5(2): 176-184.

[7] 高金卯, 张水宽, 谢晓莉. 热环境对军队战斗力的影响及热致疾病防治策略 [J]. 中华灾害救援医学, 2021, 9(4): 946-949.

[8] Chen H Q, Zhao L, Cheng L L, *et al*. Projections of heatwave-attributable mortality under climate change and future population scenarios in China [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2022, 28: 100582.

[9] Armstrong L E, Casa D J, Millard-Stafford M, *et al*. Exertional heat illness during training and competition [J]. *Med Sci Phys Exerc*, 2007, 39(3): 556-572.

[10] Bouchama A, Knochel J P. Heat stroke [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(25): 1978-1988.

[11] Ji J J, Su P, Lin W Y, *et al*. Immune cells characteristics and their prognostic effects in exertional heatstroke patients: A retrospective cohort study [J]. *Front Med*, 2022, 9: 867774.

[12] Leon L R, Helwig B G. Heat stroke: Role of the systemic inflammatory response [J]. *J Appl Physiol*, 2010, 109(6): 1980-1988.

[13] Zhang Z T, Gu X L, Zhao X, *et al*. NLRP3 ablation enhances tolerance in heat stroke pathology by inhibiting IL-1β-mediated neuroinflammation [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 128.

[14] Chen X W, Liu W L, Li H, *et al*. The adverse effect of heat stress and potential nutritional interventions [J]. *Food Funct*, 2022, 13(18): 9195-9207.

[15] Zhang Z, Wu X P, Zou Z, *et al*. Heat stroke: Pathogenesis, diagnosis, and current treatment [J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 100: 102409.

[16] Barletta J F, Palmieri T L, Toomey S A, *et al*. Society of critical care medicine guidelines for the treatment of heat stroke [J]. *Crit Care Med*, 2025, 53(2): e490-e500.

[17] Wang F Q, Zhang Y, Li J H, *et al*. The pathogenesis and therapeutic strategies of heat stroke-induced liver injury [J]. *Crit Care*, 2022, 26(1): 391.

[18] 洪欣欣, 刘志锋, 苏磊. 重症中暑心脏损伤机制的研究进展 [J]. 中华重症医学电子杂志, 2018, 4(4): 363-367.

[19] Yezli S, Yassin Y, Ghallab S, *et al*. Classic heat stroke in a desert climate: A systematic review of 2 632 cases [J]. *J Intern Med*, 2023, 294(1): 7-20.

[20] Leon L R, Bouchama A. Heat stroke [J]. Comprehensive physiology, 2015, 5(2): 611-647.

[21] Lian P Q, Braber S, Garssen J, *et al*. Beyond heat stress: Intestinal integrity disruption and mechanism-based intervention strategies [J]. *Nutrients*, 2020, 12(3): 734.

[22] Kraehenbuhl J P, Pringault E, Neutra M R. Review article: Intestinal epithelia and barrier functions [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1997, 11(S3): 3-9.

[23] Neurath M F, Artis D, Becker C. The intestinal barrier: A pivotal role in health, inflammation, and cancer [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2025, 10(6): 573-592.

[24] Wright S D, Ramos R A, Tobias P S, *et al*. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein [J]. *Science*, 1990, 249(4975): 1431-1433.

[25] Miller S I, Ernst R K, Bader M W. LPS, TLR4 and infectious disease diversity [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2005, 3(1): 36-46.

[26] Xu Q L, Liu J X, Guo X H, *et al*. Xuebijing Injection reduces organ injuries and improves survival by attenuating inflammatory responses and endothelial injury in heatstroke mice [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15: 4.

[27] Weng H D, Deng L, Wang T Y, *et al*. Humid heat environment causes anxiety-like disorder via impairing gut microbiota and bile acid metabolism in mice [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 5697.

[28] Gutekunst K, Krüger K, August C, *et al*. Acute exercises induce disorders of the gastrointestinal integrity in a murine model [J]. *Eur J Appl Physiol*, 2014, 114(3): 609-617.

[29] Shao B M, Munford R S, Kitchens R, *et al*. Hepatic uptake and deacylation of the LPS in bloodborne LPS-lipoprotein complexes [J]. *Innate Immun*, 2012, 18(6): 825-833.

[30] Huang X Y, Luo Z, Shen T T, *et al*. Holistic view of heat acclimation alleviated intestinal lesion in mice with heat stroke based on microbiome-metabolomics analysis [J]. *Microb Biotechnol*, 2023, 16(11): 2114-2130.

[31] Cao Y, Liu Y, Dong Q Y, *et al*. Alterations in the gut microbiome and metabolic profile in rats acclimated to high environmental temperature [J]. *Microb Biotechnol*, 2022, 15(1): 276-288.

[32] Hu J, Kang H J, Liu C, *et al*. Regulatory T cells could improve intestinal barrier dysfunction in heatstroke [J]. *Inflammation*, 2019, 42(4): 1228-1238.

[33] Dehbi M, Uzzaman T, Baturcam E, *et al*. Toll-like receptor 4 and high-mobility group box 1 are critical mediators of tissue injury and survival in a mouse model for heatstroke

[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44100.

[34] Zong M, Bruton J D, Grundtman C, *et al*. TLR4 as receptor for HMGB1 induced muscle dysfunction in myositis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(8): 1390-1399.

[35] Lee W C, Wen H C, Chang C P, *et al*. Heat shock protein 72 overexpression protects against hyperthermia, circulatory shock, and cerebral ischemia during heatstroke [J]. *J Appl Physiol*, 2006, 100(6): 2073-2082.

[36] Rosenzweig R, Nillegoda N B, Mayer M P, *et al*. The HSP70 chaperone network [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(11): 665-680.

[37] Kim J Y, Barua S, Huang M Y, *et al*. Heat shock protein 70 (HSP70) induction: Chaperonotherapy for neuroprotection after brain injury [J]. *Cells*, 2020, 9(9): 2020.

[38] Huisse M G, Pease S, Hurtado-Nedelec M, *et al*. Leukocyte activation: The link between inflammation and coagulation during heatstroke. A study of patients during the 2003 heat wave in Paris [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(8): 2288-2295.

[39] Lim C L, MacKinnon L T. The roles of exercise-induced immune system disturbances in the pathology of heat stroke: The dual pathway model of heat stroke [J]. *Sports Med*, 2006, 36(1): 39-64.

[40] King M A, Leon L R, Mustico D L, *et al*. Biomarkers of multiorgan injury in a preclinical model of exertional heat stroke [J]. *J Appl Physiol*, 2015, 118(10): 1207-1220.

[41] Tan Y L, Liu X Q, Yu X T, *et al*. Lack of lymphocytes exacerbate heat stroke severity in male mice through enhanced inflammatory response [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101(PtA): 108206.

[42] Jo E K, Kim J K, Shin D M, *et al*. Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation [J]. *Cell Mol Immunol*, 2016, 13(2): 148-159.

[43] Zhou R B, Yazdi A S, Menu P, *et al*. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation [J]. *Nature*, 2011, 469(7329): 221-225.

[44] Geng Y, Ma Q, Liu Y N, *et al*. Heatstroke induces liver injury via IL-1β and HMGB1-induced pyroptosis [J]. *J Hepatol*, 2015, 63(3): 622-633.

[45] Liu Z F, Ji J J, Zheng D, *et al*. Calpain-2 protects against heat stress-induced cardiomyocyte apoptosis and heart dysfunction by blocking p38 mitogen-activated protein kinase activation [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7): 10761-10770.

[46] Li R, Wei R Q, Liu C X, *et al*. Heme oxygenase 1-mediated ferroptosis in Kupffer cells initiates liver injury during heat stroke [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(9): 3983-4000.

[47] Yuan F F, Cai J Z, Wu J F, *et al*. Z-DNA binding protein 1 promotes heatstroke-induced cell death [J]. *Science*, 2022, 376(6593): 609-615.

[48] Ippolito D L, Lewis J A, Yu C G, *et al*. Alteration in circulating metabolites during and after heat stress in the conscious rat: Potential biomarkers of exposure and organ-specific injury [J]. *BMC Physiol*, 2014, 14: 14.

[49] Li L, Tan H P, Yang H, *et al*. Reactive oxygen species mediate heat stress-induced apoptosis via ERK dephosphorylation and Bcl-2 ubiquitination in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(8): 12902-12916.

[50] Schlader Z J, Davis M S, Bouchama A. Biomarkers of heatstroke-induced organ injury and repair [J]. *Exp Physiol*, 2022, 107(10): 1159-1171.

[51] West A P, Shadel G S. Mitochondrial DNA in innate immune responses and inflammatory pathology [J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(6): 363-375.

[52] Jones D P. Redefining oxidative stress [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2006, 8(9/10): 1865-1879.

[53] Franco R, Cidlowski J A. Apoptosis and glutathione: Beyond an antioxidant [J]. *Cell Death Differ*, 2009, 16(10): 1303-1314.

[54] He F, Ru X L, Wen T. Nrf2, a transcription factor for stress response and beyond [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13): 4777.

[55] Kansanen E, Kuosmanen S M, Leinonen H, *et al*. The Keap1-Nrf2 pathway: Mechanisms of activation and dysregulation in cancer [J]. *Redox Biol*, 2013, 1(1): 45-49.

[56] Ryter S W, Choi A M K. Targeting heme oxygenase-1 and carbon monoxide for therapeutic modulation of inflammation [J]. *Transl Res*, 2016, 167(1): 7-34.

[57] Roberts G T, Ghebeh H, Chishti M A, *et al*. Microvascular injury, thrombosis, inflammation, and apoptosis in the pathogenesis of heatstroke: A study in baboon model [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(6): 1130-1136.

[58] Augustin H G, Koh G Y. A systems view of the vascular endothelium in health and disease [J]. *Cell*, 2024, 187(18): 4833-4858.

[59] Peng N, Geng Y, Ouyang J F, *et al*. Endothelial glycocalyx injury is involved in heatstroke-associated coagulopathy and protected by *N*-acetylcysteine [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1159195.

[60] Reitsma S, Slaaf D W, Vink H, *et al*. The endothelial glycocalyx: Composition, functions, and visualization [J]. *Pflügers Arch Eur J Physiol*, 2007, 454(3): 345-359.

[61] Thålin C, Hisada Y, Lundström S, *et al*. Neutrophil extracellular traps: Villains and targets in arterial, venous, and cancer-associated thrombosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(9): 1724-1738.

[62] Fuchs T A, Brill A, Duerschmied D, *et al*. Extracellular DNA traps promote thrombosis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(36): 15880-15885.

[63] Iba T, Connors J M, Levi M, *et al*. Heatstroke-induced coagulopathy: Biomarkers, mechanistic insights, and patient management [J]. *EClinicalMedicine*, 2022, 44: 101276.

[64] Li L, Wang M, Chen J K, *et al*. Therapeutic potential of traditional Chinese medicine on heat stroke [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1228943.

[65] Lin X J, Lin C H, Zhao T B, *et al*. Quercetin protects against heat stroke-induced myocardial injury in male rats: Antioxidative and antiinflammatory mechanisms [J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 265: 47-54.

[66] Jin H, Chen Y, Ding C J, *et al*. Microcirculatory disorders and protective role of Xuebijing in severe heat stroke [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 4553.

[67] Wang D X, Cai M, Wang T T, *et al*. Theanine supplementation prevents liver injury and heat shock response by normalizing hypothalamic-pituitaryadrenal axis hyperactivity in mice subjected to whole body heat stress [J]. *J Funct Foods*, 2018, 45: 181-189.

[68] Jang H J, Lim H J, Park E J, *et al*. STAT3-inhibitory activity of sesquiterpenoids and diterpenoids from *Curcuma phaeocaulis* [J]. *Bioorg Chem*, 2019, 93: 103267.

[69] Lin X J, Lin C H, Liu R X, *et al*. Myricetin against myocardial injury in rat heat stroke model [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127: 110194.

[70] Sugimoto N, Katakura M, Matsuzaki K, *et al*. Ginger facilitates cell migration and heat tolerance in mouse fibroblast cells [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(4): 250.

[71] Zhao Y H, Shen C F, Wang G J, *et al*. Curcumin alleviates acute kidney injury in a dry-heat environment by reducing oxidative stress and inflammation in a rat model [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35(1): e22630.

[72] Liu K H, Liu E S, Lin L, *et al*. *L*-Theanine mediates the p38 MAPK signaling pathway to alleviate heat-induced oxidative stress and inflammation in mice [J]. *Food Funct*, 2022, 13(4): 2120-2130.

[73] Zhang X S, Jia Y Q, Yuan Z W, *et al*. Sheng Mai San ameliorated heat stress-induced liver injury via regulating energy metabolism and AMPK/Drp1-dependent autophagy process [J]. *Phytomedicine*, 2022, 97: 153920.

[74] Lin L, Han S M, Gong Z H, *et al*. *L*-Theanine attenuates heat stress-induced proteotoxicity and alterations in carbohydrate and lipid metabolism via heat shock factor 1 [J]. *Food Funct*, 2023, 14(13): 6172-6186.

[75] Luo Q, Ji X Y, Zhang L, *et al*. Shikonin prevents mice from heat stroke-induced death via suppressing a trigger IL-17A on the inflammatory and oxidative pathways [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 166: 115346.

[76] Meng S D, An Y S, Wang Y X, *et al*. Tea polyphenols protect bovine intestinal epithelial cells from the adverse effects of heat-stress *in vitro* [J]. *Anim Biotechnol*, 2023, 34(8): 3934-3945.

[77] Ji X Y, Feng J T, Zhou Z Y, *et al*. Catalpol alleviates heat stroke-induced liver injury in mice by downregulating the JAK/STAT signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 132: 155853.

[78] Li L, Ma J, Li Z S, *et al*. Huoxiang Zhengqi Dropping Pills alleviate exertional heat stroke-induced multiple organ injury through sustaining intestinal homeostasis via regulating MAPK/NF-κB pathway and gut microbiota in rats [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 15: 1534713.

[79] Wang H H, Tang L Y, Hu S W, *et al*. Chemical profiling of Shengmai Injection, tissue distribution and pharmacokinetic characteristics of ginsenosides after intravenous dosing Shengmai Injection in rats with cerebral ischemia [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt1): 117119.

[80] 殷昆昆, 勾向博, 万梅绪, 等. 生脉方治疗心力衰竭的药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(8): 1501-1505.

[81] Lee I Y, Lee C C, Chang C K, *et al*. Sheng Mai San, a Chinese herbal medicine, protects against renal ischaemic injury during heat stroke in the rat [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2005, 32(9): 742-748.

[82] Wang N L, Liou Y L, Lin M T, *et al*. Chinese herbal medicine, Shengmai San, is effective for improving circulatory shock and oxidative damage in the brain during heatstroke [J]. *J Pharmacol Sci*, 2005, 97(2): 253-265.

[83] Wang N L, Chang C K, Liou Y L, *et al*. Shengmai San, a Chinese herbal medicine protects against rat heat stroke by reducing inflammatory cytokines and nitric oxide formation [J]. *J Pharmacol Sci*, 2005, 98(1): 1-7.

[84] 田野, 石玉娜. 安宫牛黄丸对热射病患者的脑保护作用 [J]. 中医药临床杂志, 2022, 34(5): 946-949.

[85] 杨志怡. 加味诸葛行军散对热射病大鼠肠黏膜屏障的保护作用研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2019.

[86] 仇方. 加味诸葛行军散对热射病肝损伤治疗作用的研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2019.

[87] Zheng Y R, Liu S H, Fan C L, *et al*. Holistic quality evaluation of Qingwen Baidu Decoction and its anti-inflammatory effects [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 263: 113145.

[88] Li X, Wei S Z, Niu S Q, *et al*. Network pharmacology prediction and molecular docking-based strategy to explore the potential mechanism of Huanglian Jiedu Decoction against sepsis [J]. *Comput Biol Med*, 2022, 144: 105389.

[89] 丁伟超, 陈娟, 叶英, 等. 血必净注射液治疗脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征肺热血瘀证患者的临床疗效 [J]. 中草药, 2024, 55(19): 6645-6654.

[90] Sun Z, Zuo L H, Sun T W, *et al*. Chemical profiling and quantification of XueBiJing Injection, a systematic quality control strategy using UHPLC-Q Exactive hybrid quadrupole-orbitrap high-resolution mass spectrometry [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 16921.

[91] Cheng C, Lin J Z, Li L, *et al*. Pharmacokinetics and disposition of monoterpene glycosides derived from

*Paeonia lactiflora* roots (Chishao) after intravenous dosing of antiseptic XueBiJing Injection in human subjects and rats [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(4): 530-544.

[92] Pan Z G, Shao Y, Dong W P, *et al*. Xuebijing attenuates hypotension through the upregulation of angiotensin II type 1 receptor-associated protein 1 in rats suffering from heat stroke [J]. *Int J Mol Med*, 2014, 34(6): 1699-1705.

[93] Chen X, Feng Y X, Shen X Y, *et al*. Anti-sepsis protection of Xuebijing Injection is mediated by differential regulation of pro- and anti-inflammatory Th17 and T regulatory cells in a murine model of polymicrobial sepsis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 211: 358-365.

[94] 胡量, 周宁, 姜远柏. 醒脑静注射液治疗军事训练所致劳力性热射病的疗效观察 [J]. 当代医学, 2021, 27(27): 58-60.

[95] Shan N Q, Wang L X, Duan C J, *et al*. Pretreatment with *Astragalus* polysaccharide alleviates heat stroke-induced intestinal injury in mice [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1612852.

[96] 李建瑛, 康燕, 杜江波, 等. 姜黄素对干热环境热射病大鼠肾损伤及细胞凋亡的影响 [J]. 中华诊断学电子杂志, 2020, 8(3): 174-179.

[97] Yang X Y, Xia L, Shen C F, *et al*. Curcumin alleviates heatstroke-induced liver injury in dry-heat environments by inhibiting the expression of NF-κB, iNOS, and ICAM-1 in rats [J]. *PLoS One*, 2024, 19(9): e0309598.

[98] Dong X, Li J J, Ma N, *et al*. Anti-inflammatory and anti-oxidative effects of isorhamnetin for protection against lung injury in a rat model of heatstroke in a dry-heat environment [J]. *Med Sci Monit*, 2022, 28: e935426.

[99] Yang X Y, Wang H W, Shen C F, *et al*. Effects of isorhamnetin on liver injury in heat stroke-affected rats under dry-heat environments via oxidative stress and inflammatory response [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 7476.

[100] Hopkins A L. Network pharmacology: The next paradigm in drug discovery [J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4(11): 682-690.

[101] Zhang P, Zhang D F, Zhou W A, *et al*. Network pharmacology: Towards the artificial intelligence-based precision traditional Chinese medicine [J]. *Brief Bioinform*, 2023, 25(1): bbad518.

[102] Lambert G P. Stress-induced gastrointestinal barrier dysfunction and its inflammatory effects [J]. *J Anim Sci*, 2009, 87(S14): E101-E108.

[103] Hall D M, Buettner G R, Oberley L W, *et al*. Mechanisms of circulatory and intestinal barrier dysfunction during whole body hyperthermia [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, 280(2): H509-H521.

[104] Wang B, Liu S, Lin L, *et al*. The protective effect of *L*-theanine on the intestinal barrier in heat-stressed organisms [J]. *Food Funct*, 2024, 15(6): 3036-3049.

[105] Andersson U, Tracey K J. HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection [J]. *Annu Rev Immunol*, 2011, 29: 139-162.

[106] Swanson K V, Deng M, Ting J P. The NLRP3 inflammasome: Molecular activation and regulation to therapeutics [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(8): 477-489.

[107] Chen Y, Tong H S, Zhang X Q, *et al*. Xuebijing Injection alleviates liver injury by inhibiting secretory function of Kupffer cells in heat stroke rats [J]. *J Tradit Chin Med*, 2013, 33(2): 243-249.

[108] 马娜, 李佳佳, 宋来阳, 等. 姜黄素预处理对干热环境热射病大鼠心肌氧化应激及细胞凋亡的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(12): 14-18.

[109] Zorov D B, Juhaszova M, Sollott S J. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release [J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(3): 909-950.

[110] Forman H J, Zhang H Q. Targeting oxidative stress in disease: Promise and limitations of antioxidant therapy [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(9): 689-709.

[111] Youle R J, van der Bliek A M. Mitochondrial fission, fusion, and stress [J]. *Science*, 2012, 337(6098): 1062-1065.

[112] Aird W C. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome [J]. *Blood*, 2003, 101(10): 3765-3777.

[113] Lu K C, Wang J Y, Lin S H, *et al*. Role of circulating cytokines and chemokines in exertional heatstroke [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(2): 399-403.

[114] Guo R F, Ward P A. Role of C5a in inflammatory responses [J]. *Annu Rev Immunol*, 2005, 23: 821-852.

[115] Xu G W, Shi Y F. Apoptosis signaling pathways and lymphocyte homeostasis [J]. *Cell Res*, 2007, 17(9): 759-771.

[116] Lin X J, Li Y L, Mei G P, *et al*. Activated protein C can be used as a prophylactic as well as a therapeutic agent for heat stroke in rodents [J]. *Shock*, 2009, 32(5): 524-529.

[117] Liu C C, Shih M F, Wen Y S, *et al*. Dexamethasone improves heat stroke-induced multiorgan dysfunction and damage in rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(11): 21299-21313.

[118] Tong H S, Wan P, Zhang X Q, *et al*. Vascular endothelial cell injury partly induced by mesenteric lymph in heat stroke [J]. *Inflammation*, 2014, 37(1): 27-34.

[119] Diehl J L, Borgel D. Sepsis and coagulation [J]. *Curr Opin Intern Med*, 2005, 4(6): 619-625.

[120] Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(1): 34-45.

[121] Cheng C, Ren C, Li M Z, *et al*. Pharmacologically significant constituents collectively responsible for anti-sepsis action of XueBiJing, a Chinese herb-based intravenous formulation [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, 45(5): 1077-1092.

[122] Yu X, Niu W, Wang Y Y, *et al*. Novel assays for quality evaluation of XueBiJing: Quality variability of a Chinese herbal injection for sepsis management [J]. *J Pharm Anal*, 2022, 12(4): 664-682.

[123] Wang X T, Peng Z, An Y Y, *et al*. Paeoniflorin and hydroxysafflor yellow a in Xuebijing Injection attenuate sepsis-induced cardiac dysfunction and inhibit proinflammatory cytokine production [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 614024.

[124] Ouyang Y, Tang L Y, Hu S W, *et al*. Shengmai San-derived compound prescriptions: A review on chemical constituents, pharmacokinetic studies, quality control, and pharmacological properties [J]. *Phytomedicine*, 2022, 107: 154433.

[125] Cheng Y Y, Tsai T H. Analysis of Sheng-Mai-San, a ginseng-containing multiple components traditional Chinese herbal medicine using liquid chromatography tandem mass spectrometry and physical examination by electron and light microscopies [J]. *Molecules*, 2016, 21(9): 1159.

[126] Han Y, Wu F F, Zhang A H, *et al*. Characterization of multiple constituents in rat plasma after oral administration of Shengmai San using ultra-performance liquid chromatography coupled with electrospray ionization/ quadrupole-time-of-flight high-definition mass spectrometry [J]. *Anal Methods*, 2015, 7(3): 830-837.

[127] Liang Y, Zhou Y Y, Zhang J W, *et al*. Pharmacokinetic compatibility of ginsenosides and *Schisandra* lignans in Shengmai-San: From the perspective of P-glycoprotein [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e98717.

[128] Ding M, Jiang Y, Gao W, *et al*. Characterization and quantification of chemical constituents in Angong Niuhuang Pill using ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2023, 228: 115309.

[129] Wang L X, Wu H W, Tang L Y, *et al*. Chemical composition and absorption characteristics of Angong Niuhuang Pill based on two-dimensional ultra-high-performance liquid chromatography-quadrupole orbitrap high-resolution mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2023, 1712: 464488.

[130] Li Y N, Tao H, Hong J H, *et al*. The Chinese herbal formula Huoxiang Zhengqi Dropping Pills prevents acute intestinal injury induced by heatstroke by increasing the expression of claudin-3 in rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 9230341.

[131] Li X J, Wu M F, Ding H, *et al*. Integration of non-targeted multicomponent profiling, targeted characteristic chromatograms and quantitative to accomplish systematic quality evaluation strategy of Huo-Xiang-Zheng-Qi Oral Liquid [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2023, 236: 115715.

[132] Chen Y R, Wang C Y, Zhang K W, *et al*. Identification and quality control of isomers in Huo-Xiang-Zheng-Qi Mixture using ultra-high performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry and inductive effects analysis [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2025, 255: 116646.

[133] Gao M, Duan X H, Liu X R, *et al*. Modulatory effects of Huoxiang Zhengqi Oral Liquid on gut microbiome homeostasis based on healthy adults and antibiotic-induced gut microbial dysbiosis mice model [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 841990.

[134] Vareed S K, Kakarala M, Ruffin M T, *et al*. Pharmacokinetics of curcumin conjugate metabolites in healthy human subjects [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, 17(6): 1411-1417.

[135] Lee J, Mitchell A E. Pharmacokinetics of quercetin absorption from apples and onions in healthy humans [J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60(15): 3874-3881.

[136] Graefe E U, Wittig J, Mueller S, *et al*. Pharmacokinetics and bioavailability of quercetin glycosides in humans [J]. *J Clin Pharmacol*, 2001, 41(5): 492-499.

[137] Morales Castro D, Dresser L, Granton J, *et al*. Pharmacokinetic alterations associated with critical illness [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2023, 62(2): 209-220.

[138] Boucher B A, Wood G C, Swanson J M. Pharmacokinetic changes in critical illness [J]. *Crit Care Clin*, 2006, 22(2): 255-271.

[139] 沈晓圆, 许冠华, 沈建军, 等. 安宫牛黄丸对热射病患者热休克蛋白 70 及炎症因子的影响 [J]. 全科医学临床与教育, 2020, 18(12): 1091-1094.

[140] Cao G, Liu L, He X, *et al*. Efficacy and safety of Xuebijing Injection, an herbal-based injection, in patients with sepsis: Evidence from randomized controlled trials of 3007 subjects [J]. *J Integr Complement Med*, 2026, 32(7): 611-618.

[141] Wang L D, Fan X M, Chen Y F, *et al*. Efficacy and safety of Xingnaojing Injection for emergency treatment of acute ischemic stroke: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 839305.

[142] Meng X R, Cao X, Sun M L, *et al*. Effectiveness and safety of Angong Niuhuang Pill in treatment of acute stroke: a systematic review and Meta-analysis [J]. *J Tradit Chin Med*, 2023, 43(4): 650-660.

[143] 李晴, 金鑫瑶, 周霞, 等. 血必净注射液临床安全性评价不同研究类型间差异化分析 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(3): 712-721.

[责任编辑 赵慧亮]